Zur Frage des zusätzlichen Gewinns an positiver Aussagewahrscheinlichkeit durch das System HLA in Bezug auf früher erstattete serostatistische Gutachten

Ulrich Burkhardt

Diss München
1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0050

Aus dem Institut für Anthropologie
und Humangenetik
der Universität München
Direktor: Professor Dr. Hartmut Cleve

Zur Frage des zusätzlichen Gewinns an positiver Aussagewahrscheinlichkeit durch das System HLA in Bezug auf früher erstattete serostatistische Gutachten.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig - Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von

Ulrich Burkhardt

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der

Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. F. Schwarzfischer
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. Spann
Dekan:	Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Oktober 1981

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

G l i e d e r u n g

A. Einleitung: Geschichtlicher Abriss der Blutgruppenserologie

B. Hauptteil: Das serologische Gutachten in der Vaterschaftsbestimmung

I. Einführende Definition und Erläuterung einiger genetischer Grundbegriffe

II. Rechtliche Grundlagen

III. Das serostatistische Gutachten

1. Zur Frage der Vaterschaftswahrscheinlichkeiten

2. Die Verfahren

3. Mathematische Grundlagen

IV. Die Serologie der zu untersuchenden Systeme

1. Die klassischen Blutgruppensysteme

1.1. Nomenklatur

1.2. Eigenschaften und Vererbung der klassischen Blutgruppen

1.2.1. Das ABO-System

1.2.2. Das Rh-System und die anderen Systeme

1.3. Genfrequenzen

1.4. Die serologischen Nachweismethoden

1.4.1. Die Nachweisverfahren

1.4.2 Biochemische Grundlagen

2. Das HLA-System

2.1. Geschichtliche Entwicklung

2.2. Nomenklatur

2.3. Eigenschaften und Vererbung

2.4 Serologische Nachweismethoden

V. Die Bedeutung des serologischen Verfahrens

VI. Beweiskraft der serologischen Verfahren in der Paternitätsserologie

VII. Auswertung

1. Verwendetes Material
2. Technik der Auswertung
3. Zugrundeliegendes Maßsystem
4. Zur Frage der geforderten Sicherheitsgrenze

VIII. Ergebnisse

1. Bewertung der konventionellen Systeme und Bewertung des HLA-Systems in bezug auf die geforderte Sicherheitsgrenze zuzüglich zur konventionellen Serologie
2. Vergleich beider serologischer Systeme
3. Beispiele

IX. Vergleich des serologischen mit dem anthropologisch-erbbiologischen Verfahren

C. Zusammenfassung

A. Einleitung

Schon seit langem ist bekannt, daß sich sowohl körperliche als auch geistige Eigenschaften von den Eltern auf die Kinder vererben. Diese Erblichkeit morphologischer Merkmale - wie Gesicht, Haarfarbe und Hautleistensystem etc. - ist die Grundlage des anthropologisch-erbbiologischen Gutachtens.

1875 fand Landois, daß bei einer Übertragung roter Blutkörperchen einer Tierspezies auf eine andere eine Verklumpung oder Agglutination eintrat. Diese Erscheinung ähnelte der von Bakterien auf Zugabe entsprechender Immunserien. So trug das Wissen über das Verhalten von Bakterien zum Verständnis der Blutgruppenserologie bei.

Die erste Beobachtung der Agglutinationsreaktion menschlicher Blutkörperchen durch Serum derselben Spezies, erfolgte durch Landsteiner 1900. Er fand, daß Serum, welches er von Kollegen gewonnen hatte, die roten Blutkörperchen anderer Mitarbeiter verklumpte.

Diese ersten Ergebnisse fanden zuerst Eingang in die Praxis der Bluttransfusionen, die dadurch für den Patienten erheblich sicherer wurden.

Aber erst, als man die Erblichkeit der Blutgruppen erkannte, (Ottenberg und Epstein 1908) waren die Grundlagen der Paternitätsserologie geschaffen. 1910 bewiesen Dungern und Hirszfeld, daß die Vererbung der Blutgruppen den Mendelschen Gesetzen folgte. Es sollte aber noch bis 1924 dauern, bis ein exakteres Vererbungsschema durch den Mathematiker Bernstein eingeführt wurde. Innerhalb eines Vierteljahrhunderts folgten der Entdeckung der ABO-Blutgruppen noch weitere Systeme - wie das von Landsteiner und Levine 1927 entdeckte MN und P-System.

1939 legten Levine und Stetson, 1940 Landsteiner und Wiener - unabhängig voneinander - die Grundlage zur Kenntnis der Rh-Gruppen, die durch das mögliche Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen in der Neonatalmedizin Bedeutung haben können.

Erst 1954 wurde eine ähnliche einschneidende Entdeckung gemacht, wie seinerseits die ABO-Gruppen durch Landsteiner: Das HLA-System.

Die Aufgabe dieser Doktorarbeit ist es, anhand der Aktenjahrgänge 1972 und 1973 und vor allem, die der Jahre 1975-78 am vorgegebenen Thema, die Steigerung der Effizienz - durch Einbeziehung des HLA-Systems bei der Berechnung von Wahrscheinlichkeiten, zuzüglich zu den in der Paternitätsserologie gebräuchlichen konventionellen Blutgruppensysteme -, zu prüfen. Im theoretischen Teil der Arbeit, können nur anhand der wesentlichsten Punkte, Grundlagen dargestellt werden, soweit sie die unmittelbare Voraussetzung zum Verständnis der Arbeit liefern.

B. I. Einführende Definitionen und Erläuterung einiger genetischer Grundbegriffe.

Unter einem Blutgruppensystem im engeren Sinn versteht man die Gesamtheit aller varianten Genprodukte, die von einem Genort oder mehreren enggekoppelten Genorten eines einzigen Chromosoms gesteuert werden und die durch Antigen-Antikörperreaktionen an der Oberfläche von Blutzellen nachweisbar sind. Die Zahl der verschiedenen Genprodukte eines Genortes in einer Population bestimmen den Grad der Polymorphie, der wiederum zusammen mit der relativen Häufigkeit der einzelnen Allele (Genfrequenzen) die Diskriminationsfähigkeit und damit die Anwendbarkeit beim Abstammungsnachweis bedingt. (Murken, Cleve: Gegenstand Humangenetik S. 89 Kap. Blutgruppen) (4)

An dieser Stelle soll eine elementare Erläuterung genetischer Begriffe stehen, die sowohl in der obigen Grunddefinition als auch in den späteren Kapiteln häufiger gebraucht werden.

Formalgenetik:

Das Gen ist die Einheit der Vererbung. Sein Platz auf dem Chromosom bezeichnet man als Locus. Dieser Locus kann nun seinerseits mit verschiedenen Alternativen desselben Gens besetzt sein, nämlich mit verschiedenen Allelen. Hat der Merkmalsträger zwei gleiche Allele, so ist er in bezug auf diesen Locus homozygot, unterscheidet er sich in beiden Allelen, so ist er heterozygot.

Genetische Unterschiede sind das Ergebnis von Mutationen. Mutationen sind seltene Ereignisse, die sich in der Größenordnung von einer in 100.000 Generationen ereignet. Sie haben eine konstante Rate, jedoch nicht für die einzelnen Loci. Kennt man 2 Loci auf einem Chromosom in einem meßbaren Abstand, so sind sie "gekoppelt". Sind sie in der Distanz nicht zu weit auseinander, so besteht die Wahrscheinlichkeit, daß sie über viele Generationen beim Crossing-Over gekoppelt weitergegeben werden. Das Crossing-Over findet bei der ersten meiotischen Teilung statt. Liegen zwei Loci auf demselben

Chromosom ohne daß man exakte Angaben über die Kopplung machen kann, so bezeichnet man ihre Beziehung als "synthetisch". (Beispiele: Rhesus und Duffy).

Allele, die sich auf verschiedene Loci von verschiedenen Chromosomen, oder auf demselben Chromosom weit auseinander liegen, werden unabhängig voneinander vererbt. Die Genorte können auf den 22 Paar Autosomen liegen oder auf dem X-Chromosom (=Geschlechtschromosom). Eine Lokalisation von Blutgruppensystemen auf dem Y-Chromosom ist nicht bekannt.

Diejenigen von geordneten Genen, die ein Individuum von seinen Eltern erhält, bestimmen seinen Genotyp. Manchmal kann man aufgrund serologischer Tests nicht zwischen bestimmten Genotypen unterscheiden, wie z.B. bei AA oder AO, die dasselbe äußere Erscheinungsbild aufweisen, im vorliegenden Falle A. Diese Erscheinung, an die morphologische oder sonstige faßbare Eigenschaften gekoppelt sind, bezeichnet man als Phänotyp.

Aus dem letztgenannten Beipiel folgt zwanglos die Erklärung der Begriffe dominant und rezessiv. Dominant ist ein Gen dann, wenn es im Phänotyp 100% Penetranz (=Durchschlagkraft) besitzt. Das Gegenteil ist beim rezessiven Gen der Fall. Kodominanz liegt dann vor, wenn beide Eigenschaften gleichstark ausgeprägt werden. A und B sind dominant über O. Im Falle der Blutgruppe AB liegt Kodominanz vor.

II. Rechtliche Grundlagen

Die medizinische Abstammungsbegutachtung ist überall dort bedeutsam, wo über eheliche und nichteheliche Vaterschaft entschieden werden muß.

Die Abstammung von einer Frau ist eine Tatsache, die der unmittelbaren Wahrnehmung zugänglich ist. Sie kann daher mit gewöhnlichen Beweismitteln, wie durch Zeugnis der bei der Geburt anwesenden Personen, festgestellt werden. Dagegen ist die Zeugung durch einen Mann eine Angelegenheit, die der unmittelbaren Wahrnehmung entzogen ist. Die Beiwohnung wird in der Regel durch das Zeugnis der Mutter oder durch Gutachten bewiesen. Um gewissen Manipulationen vorzubeugen, hat der Gesetzgeber von jeher gewisse Regeln aufgestellt. (Nach K. Hummel: Die biologische Vaterschaftsbegutachtung mit biostatischen Beweis)

Abgesehen von seltenen Randfällen - wie Vertauschung von Kleinstkindern oder vorsätzlicher Kindesunterschiebung (siehe RGZ Bd. 76 Nr. 72) - müssen die meisten Gutachten wegen Feststellung der Vaterschaft getroffen werden.

Die Feststellung der Vaterschaft läßt sich von der Problemstellung her in zwei große Gruppen gliedern:

1. Die eheliche Vaterschaft wird entweder auf Feststellung des Bestehens oder Nichtbestehens eines Eltern-Kindesverhältnis, oder über die Anfechtung durch den Betroffenen auf Ehelichkeit geklärt.

2. Beim nichtehelichen Kind wird die Begutachtung häufig notwendig, um den Vater nach § 1600/O festzustellen, sei es, daß mit der Begutachtung - die aus der Beiwohnung eines Mannes erfolgte Zeugung - erhärtet wird, oder die Nichtvaterschaft erwiesen werden soll. (Beitzke: Vaterschaftsgutachten für die gerichtliche Praxis 1965, S. 5)

Hinsichtlich der Anfechtung der Ehelichkeit bildet § 1591 BGB die Grundlage. Er lautet: "Ein Kind, das nach Eingehung der Ehe geboren wird, ist ehelich, wenn die Frau es vor oder während der Ehe empfangen hat und der Mann innerhalb der Empfängniszeit der Frau beigewohnt hat. Das Kind ist nicht ehelich, wenn es den Umständen nach offenbar unmöglich ist, daß die Frau das Kind von dem Mann empfangen hat."

Bei nichtehelichen Kindern ist § 1600/O BGB maßgebend. Er besagt:

1. Als Vater ist der Mann festzustellen, der das Kind gezeugt hat .... Und:

2. Es wird vermutet, daß das Kind von dem Mann gezeugt ist, welcher der Mutter in der Empfängniszeit beigewohnt hat. Die Vermutung gilt nicht, wenn nach Würdigung aller Umstände schwerwiegende Zweifel an der Vaterschaft verbleiben. Die Empfängniszeit bestimmt sich dabei nach § 1592 BGB. Der Gesetzgeber will sich nun nicht damit begnügen festzustellen, ob und wann jemand als Vater zu gelten habe, sondern er erstrebt die Feststellung der tatsächlichen biologischen Vaterschaft.

Dies kann nur durch erschöpfende Beweisaufnahme erreicht werden. Sachverständige können dazu gemäß § 144 ZPO von Amts wegen zugezogen werden. In Frage kämen:

Sachverständige für Blutgruppengutachten, für erbbiologische Ähnlichkeitsgutachten, Zeugungsfähigkeit etc., auch dann, wenn solche Gutachten eine mehr oder minder große Wahrscheinlichkeit erbringen können. (BGB § 1600 Anm. IV 1,2,V)

III. Das serostatistische Gutachten

Die in der Vaterschaftsbegutachtung im Vordergrund stehende Methode basierte auf der "Unähnlichkeit", d.h. ein Mann ist als Erzeuger ausgeschlossen, wenn er ein Merkmal nicht besitzt, das beim Kind vorhanden ist und vom Vater stammen muß. Es läßt sich aber auch ein Beweis aufgrund der Ähnlichkeit herleiten. Stimmt ein Mann z.B. in einigen selten Merkmalen überein, so ist er als Vater nicht nur möglich, sondern mehr oder minder wahrscheinlich. Ein positiver Beweis darf sich nicht auf eine rein subjektive Betrachtung gründen, sondern er muß statistisch untermauert sein.

1. Zu dieser Einführung soll noch kurz die Frage der Vaterschaftswahrscheinlichkeiten gestreift werden.

   Ein serologisches Gutachten ist zunächst negativ geeignet, eine Vaterschaft biologisch auszuschließen. Erst in zweiter Linie eignet sich das serologische Gutachten als positives Argument für eine Vaterschaft. Dabei tritt bei Umkehrung der ursprünglichen Aussagerichtung eine Aussageminderung ein. Dem gesicherten Ausschluß des serologischen Gutachtens steht nur eine mehr oder minder große Vaterschaftswahrscheinlichkeit gegenüber. (Amtsvormund Januar 1975 S. 12 Prof. Dr. Wuermling)

2. Diese Argumente sind Streitpunkt zwischen den einzelnen Gutachtern, die sich nicht nur auf das oben gesagte beziehen, sondern sich auch zur Verwertbarkeit des Essen-Möller-Verfahrens unterschiedlich äußern. (Vergleiche Amtsvormund Januar 1975, sowie März 1976, Autoren: Hummel und Ritter)

   Nur eine statistisch fundierte Aussage kann für das Gericht von Wert sein. Dabei eignet sich die mathematische Methode nicht nur für den positiven Beweis, sie erweitert auch die Möglichkeit negativer Beweise. Im folgenden Fall will ich mich nur auf das Essen-Möller-Verfahren beschränken, da es das am meisten gebrauchte Verfahren darstellt.

3. Mathematische Grundlagen

Mathematische Grundlagen der serostatistischen Methode sind die Bayesschen Theoreme. Essen-Möller fand eine Formel, in der man alle Ergebnisse der serologischen Untersuchung verwenden kann. Mathematisch ausgedrückt sieht das so aus:

$$W_v = \frac{X}{X+Y}$$

$$= \frac{1Y}{1+X}$$

X ist die Häufigkeit eines Merkmals in dem wahre Väter mit ihren Kindern übereinstimmen.

Y ist die Häufigkeit des Merkmals in der männlichen Bevölkerung.

Die Formel für Nichtvaterschaft ist analog:

$$W_v = \frac{1-X}{X+Y}$$

W ist die A-priori-Wahrscheinlichkeit des Bayesschen Theoreme. Als A-priori-Wahrscheinlichkeit wird bei dieser Methode 0.5 angenommen. Das würde bedeuten, daß gleichviele Väter wie Nichtväter zur Beurteilung gelangen. Ob diese Wahrscheinlichkeit heute noch voll zutrifft, sei dahingestellt. In den zur Bestimmung der Vaterschaftswahrscheinlichkeiten verwendeten Tabellen wird von dieser Annahme ausgegangen. Die oben angeführten Formeln beziehen sich nur auf ein Merkmal. Man kann sie aber ohne weiteres auf mehrere Merkmale übertragen, wenn man die Likelihoodquotienten aller vorkommenden Merkmale kennt. Der Likelihoodquotient gibt das Verhältnis der Häufigkeit eines Merkmals in der männlichen Bevölkerung zur Häufigkeit derselben bei wahren Vätern an. Kennt man also die Likelihoodquotienten Y/X oder den kritischen Wert, wie Essen-Möller sagt, so kann man sagen:

$$W_v = \frac{1}{1+\frac{Y_1}{X_1} \cdot \frac{Y_2}{X_2}}$$

Bei Zweimannfällen werten die Gutachter entweder nach der gleichen Formel wie bei Einmannfällen aus, oder sie vergleichen nach Essen-Möller und Quensel die Y/X der beiden Männer nach den Formeln:

$$W_1 = \frac{\frac{Y_2}{X_2}}{\frac{Y_1}{X_1} + \frac{Y_2}{X_2}} \qquad W_2 = \frac{\frac{Y_1}{X_1}}{\frac{Y_1}{X_1} + \frac{Y_2}{X_2}}$$

W_1 und W_2 ergänzen sich auf eine Wahrscheinlichkeit von 1,0; das entspricht 100 %.

Mit dem Essen-Möller-Verfahren werden alle Informationen ausgeschöpft, die in der Konstellation Mutter-Kind-Eventualvater stecken.

Zusammenfassend ist zu sagen:

1. Ist das bei Kind und Eventualvater gefundene Merkmal selten, so nimmt Y/X einen kleinen Wert an, die Irrtumswahrscheinlichkeit ist gering, wenn man Vaterschaft als gegeben ansieht.

2. Ist das bei Kind und Eventualvater gefundene Merkmal häufig, dann geht Y/X gegen 1, das heißt, die Irrtumswahrscheinlichkeit bei Vaterschaftsannahme ist etwa 0,5.

3. Gleiche Merkmale bei Mutter und Kind bedingen, daß auch Männer ohne dieses Merkmal der Vater sein können.

4. Findet sich die Anlage für die betreffende Eigenschaft beim Eventualvater in reinerbiger Form, so wird allen seinen Kindern eine solche Anlage vererbt; ist sie mischerbig vorhanden, erhält nur die Hälfte der Kinder diese Anlage. X ist in diesem Fall nur halb so groß, die Vaterschaftswahrscheinlichkeit ist dementsprechend reduziert.

5. Vererbt sich ein Merkmal dominant, so ist in der Regel nicht zu klären, ob ein merkmaltragendes Kind eine oder zwei

Erbanlagen hat. Man kann also über den Vater wenig aussagen. Die Vaterschaftswahrscheinlichkeit ist also bei der dominanten Vererbung gegenüber den Kombinanten reduziert, die Irrtumswahrscheinlichkeit erhöht.

6. Sind beim Kind und beim Eventualvater mehrere Genotypen wegen unbekannter Position der Allele oder Teilallele auf den Chromosomenhälften möglich, so reduziert sich damit ebenfalls die Vaterschaftswahrscheinlichkeit.

Kritik am Essen-Möller-Verfahren wird von verschiedener Seite aus folgenden Gründen gemacht:

1. Das Verhältnis von Vätern zu Nichtvätern von 50:50 ist willkürlich angenommen und im Einzelfalle nicht prüfbar.

2. Die Essen-Möller-Methode besagt, der geprüfte Mann gehöre mit einer Wahrscheinlichkeit von $x^g/_e$ zur Gruppe der Väter.

3. Werden mehrere Männer nicht ausgeschlossen, so wird für jeden dieser Männer wie unter 2. geantwortet. In der Praxis wird bei Zweimannfällen, sofern nicht einer als Vater schon ausgeschlossen ist, durch die Essen-Möller-Methode keine hinreichend sichere Klärung erzielt.

4. Die Bezugsgröße der Ausschlußwahrscheinlichkeit kann zusätzlich angegeben werden.

IV. Die Serologie der zu untersuchenden Systeme

1. Die Serologie der klassischen Blutgruppensysteme

1.1. Nomenklatur

Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, daß es sich bei Abhandlung der folgenden Punkte um eine Vereinfachung handelt, die nur die wesentlichsten Punkte enthalten kann.

Man bezeichnet die Blutgruppensysteme entweder mit den Buchstaben des Alphabets, mit oder ohne Indices, wie es beim ABO-System der Fall ist, oder mit dem Namen oder den Anfansgbuchstaben der Personen, die sie zum ersten Male entdeckt oder bei denen sie gefunden wurden. Hier wäre noch eine Zusatzbemerkung zu machen:

Man unterscheidet im ABO-Blutgruppensystem zwischen den Eigenschaften A, B und O. Diese Bezeichnung entstand aufgrund der einzelnen Antiseren zu den oben bezeichneten Blutgruppen. Bei O konnte lange Zeit kein Antigen festgestellt werden. Schließlich wurde doch ein Antigen gefunden, das H-Antigen. Die Bezeichnung wurde trotzdem beibehalten, obwohl sie falsch und dadurch nur noch eine historische ist.

Beim Rh-System werden nach der Theorie von Fischer und Race für Merkmale eines Genortes große oder kleine Buchstaben verwendet (z.B. CC und cc bei Homozygotie oder Cc bei Heterozygotie). Eine Ausnahme wird beim (klassischen) Rh-Faktor selbst gemacht, da der Genotyp nicht erkennbar ist. Vorhandensein wird mit großen Buchstaben, Fehlen mit kleinen Buchstaben bezeichnet. Dieselbe Funktion haben Vorzeichen, die vor den entsprechenden Buchstaben stehen (Beispiel Rh- und Rh+). Beim MNS-System sind die Bezeichnungen willkürlich gewählt.

Nach den jeweilig erforderlichen Bedürfnissen lassen sich so regelrechte Blutgruppenformeln darstellen.

Schema einer Blutgruppenformel:

Blutgruppe	Rhesus Faktor
O	Rh-positiv
CCDee	Kell-negativ

Die Eiweißsysteme des menschlichen Serums, z.B. Haptoglobine werden ähnlich wie die HLA-Antigene, mit der Wortabkürzung mit nachgestellten Index, verbunden mit Bindestrich bezeichnet:

Mutter	Kind
Hp 1-1	Hp 1-1
Hp 1-1	Hp 2-1
Hp 2-2	Hp 2-1
Hp 2-2	Hp 2-2
Hp 2-1	Hp 1-1
Hp 2-1	Hp 2-2

1.2. Eigenschaften und Vererbung der klassischen Blutgruppen

1.2.1. ABO-System

Das ABO-System Landsteiners unterteilt die menschlichen Blutgruppen in vier Hauptgruppen, je nachdem sie die Substanzen A, B, AB oder O (H) besitzen. Die Erythrozyten sind Träger dieser spezifischen Blutgruppensubstanzen; es handelt sich dabei um körperliche Antigene, die als Isoantigene bezeichnet werden.

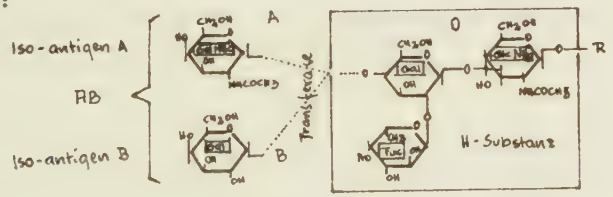
Die Blutgruppenspezifität dieser Isoantigene ist zurückzuführen auf bestimmte Determinanten. Chemisch gesehen handelt es sich um Tetrasaccharide, die durch verschiedene Transferasen genetisch gesteuert werden und deren Trägerstoffe sind:

1. Sphingolipoide in der Membran der Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten,

2. wasserlösliche Glykoproteide in den Körperflüssigkeiten (Speichel, Magensaft, Urin, Samenflüssigkeit, Ovarialzystenflüssigkeit).

"Grundsubstanz" ist ein Trisaccharid: sie findet sich bei Trägern der Glutgruppe O. Träger der Blutgruppe A, B oder AB besitzen noch eine Transferase, die an dieses Molekül einen Zuckerbaustein anhängt.

Schema:



(8)

Eine weitere Besonderheit des ABO-Systems ist, daß im Serum eines Menschen sogenannte natürliche Antikörper gegen die Blutgruppen auftreten, die er nicht besitzt. Man bezeichnet sie als Isoagglutinine.

Schema:

Blutgruppe	mögliche Genotyp	Antigene auf den Blutkörperchen	Antikörper im Serum
A	AA oder AO	A	Anti B
B	BB oder BO	B	Anti A
AB	AB	A und B	keine
O	OO	keine	Anti A + Anti B

Die Antigene A, B und O stehen unter Kontrolle eines Gens, das in drei allelen Formen vorkommt. Die A- und B-Eigenschaften folgen einem dominanten Erbgang, die der Gruppe O einem rezessiven. Im Falle eines heterozygoten Merkmalträgers, der aus der Genpaarung:

AA x BB Eltern homozygot

hervorging, findet sich ein sogenannter kodominanter Erbgang, d.h. serologisch sind beide Eigenschaften, also A und B feststellbar.

Das bei der Blutgruppe O vorkommende Antigen H, wird unabhängig von den ABO - Genen vererbt. In seltenen Fällen (sog. Bombay Typ) fehlen die Antigene des ABO-Systems und des H-Antigens völlig.

Schema der Genotypen:

Homozygot	Heterozygot
A_1 A_1	A_1 A_2
A_2 A_2	A_1 B
B B	A_1 O BO
O O	A_2 B
	A_2 O

Über die multiple Allelie der Blutgruppen ist im Punkt 1 berichtet worden, so daß hier nicht mehr gesondert darauf eingegangen werden muß.

Bei den Blutgruppen werden serologisch die Untergruppen A_1 und die schwächeren A_2 und A_3 sowie A_o unterschieden.

Von den oben angeführten Genotypen sind aus serologischen Gründen nur A_1B, A_2B und OO sicher vom Phänotyp her ableitbar. Die anderen Genotypen lassen sich nur mit Hilfe einer Familienanalyse ableiten.

Beispiel:

A_1 = A_1 A_1; A_1 A_2 oder A_1O

A_2 = A_2 A_2 u. A_2O

B = B O u. BB

Die Phänotypenkonstellation im ABO-System:

Phänotypen der Eltern	Mögliche Phänotypen der Kinder
O x O	O
O x A	O,A
O x B	O,B
O x AB	A,B
A x A	A,O
A x B	B,A,AB,O
A x AB	A,AB,B
B x B	B,O
B x AB	B,A,AB
AB x AB	A,B,AB

1.2.2. Das Rh-System und die anderen Systeme

Rhesusantigene sind Erythrozytenantigene. Sie kommen nur bei diesen, an keinen anderen Zellen vor.

Die Vererbung der Rhesusantigene wird durch ein außerordentlich komplexes System gesteuert. Das Chromosom trägt die genetische Information zur Ausprägung der Rhesusantigene in drei sehr eng gekoppelten Genorten, oder in drei nicht benachbarten Mutationsstellen eines einzigen Gens, wobei es für jeden Genort oder jede Mutationsstelle zwei oder mehr Allele gibt: Ein Genort mit den Allelen C, c, C^w, ein zweiter Locus mit D (und d) und ein dritter mit E und e. (Fischer 1943)

Die Vererbungseinheit ist der Genkomplex, der jeweils ein Allel der drei Loci trägt, wie z.B. CDe. (Murken, Cleve in Gegenstand: Humangenetik)

Außer ABO und Rh-Systemen, sind noch eine große Zahl weiterer Gruppen entdeckt worden. Die meisten Antigene werden durch multiple Allele determiniert. Praktische Verwendung finden: Systeme MNSs, Duffy, Kell, Kidd und Lutheran.

Die bisher erwähnten Eigenschaften waren die der roten Blutzellen. Zur Begutachtung werden auch noch erbliche, an das Eiweis des Serums gekoppelte, sich ebenfalls dominant oder kodominant vererbende Eigenschaften herangezogen:
Die Haptoglobine, die Gm-Gruppen und die Gc-Gruppen. Sie werden entweder durch mindestens zwei, oder durch drei Allele codiert.

Allen oben genannten serologischen Gruppierungen ist gemeinsam, daß sie lebenslang stabil und von exogenen Einflüssen unabhängig sind. Außerdem folgen sie den Mendelschen Regeln.

Mögliche Genotypen im Rh-System:

CDe	Cde
cde	CDE
cDE	$C^{W}de$
cDe	CdE
$C^{W}De$	$C^{W}DE$
cdE	$C^{W}dE$

Mögliche Genotypen im Haptoglobinsystem und System Gc: (3 Genotypen eines biallelen Systems)

Homozygot	Heterozygot
Hp 1-1	Hp 2-1
Hp 2-2	
Gc 1-1	Gc 2-1
Gc 2-2	

Die Genotypen sind aus den serologischen Reaktionen nicht erkennbar, man kann aber die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des einen oder anderen Genotyps berechnen.

Nach den Serumreaktionen:

Anti D+
Anti C-
Anti c+
Anti E-
Anti e+
Anti C^{W}-

ist der Genotypus cDe / cde oder Genotypus cDe / cDe möglich.

1.3. Grenzfrequenzen

Die Häufigkeit von Genotypen folgen der Hardy-Weinbergschen Verteilung, welche besagt:

Die Homozygotenhäufigkeit gleicht dem Quadrat der Genfrequenz des Allels; die Frequenz der Heterozygotenhäufigkeit ist dem doppelten Produkt der Genfrequenzen der beteiligten Allele proportional.

Beispiel:
Aus den in den nachstehenden Tabellen ersichtlichen Werten errechnet sich die erwartete Frequenz des Genotyps A1B zu:

Genotyp A B	= 2	x	Genfrequenz A	x	Genfrequenz B
	= 2	x	0,21	x	0,06
	=		0,0252		

Da in den meisten Fällen beim Hardy-Weinbergschen Gesetz von populationsgenetischen Gleichgewichtsbedingungen ausgegangen wird, gilt die Aussage strenggenommen nicht für Bevölkerungen ländlicher Isolate.

Panmixie bedeutet ein System der Partnerwahl,
bei dem der Genotyp eines Genortes nicht berücksichtigt wird und die Paare sich nach den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit finden, d.h. sie gilt z.B. für erbliche Merkmale, deren verschiedene genetische Formen uns nicht bewußt sind, die außerdem nicht mit Eigenschaften, die wir bei der Partnerwahl berücksichtigen, korreliert sind. Bei Abwesenheit von Panmixie entsteht Paarsiebung, d.h. der Genotyp wird beachtet, entweder im negativen oder positiven Sinn (Taubstumme bleiben Taubstumme, oder Inzucht).

Die Häufigkeit der Blutgruppenverteilung in Europa folgt aus nachstehender Tabelle:

Genfrequenzen Großbritannien / Südengland stellvertretend für eine europäische Population:

Phänotypen		Genotypen			
O	O 4359	OO	O 4359		
A_1	O 3488	A_1A_1	O 0437	oder O 1253	
		A_1O	O 2760	oder O 7913	A_1
		A_1A_2	O 0291	oder O 0834	
A_2	O 0967	A_2A_2	O 0048	oder O 0496	A_2
		A_2O	O 0919	oder O 9504	
B	O 0845	BB	O 0037	oder O 0438	B
		BO	O 0808	oder O 9562	
A_1B	O 0256	A_1B	O 0256		
A_2B	O 0085	A_2B	O 0085		

Stellvertretend für alle anderen konventionellen Systeme seien die Häufigkeiten im Rh- und MNs-System aufgeführt, bezogen auf europäische Verhältnisse.

Aus dieser Tabelle kann man die Einzelfrequenzen extrahieren:

C	O.4198	D	O.5897	E	O.1554
c	O.5673	d	O.4103	e	O.8446
C^w	O.O129				

MNS-Systeme

MS	24.4
Ms	30,4
NS	6,3
Ns	38,9

Diese Zahlen gelten für eine europide Population (nach Ritter).

1.4. Die serologischen Nachweismethoden

1.4.1. Nachweisverfahren

Die gebräuchlichsten Blutgruppenteste sind relativ einfach. Die im Labor am meisten verwendeten Verfahren sind:

1. Der einfache Agglutinationstest:

Zu einem Serum, das einen bekannten Antikörper enthält, wird eine Suspension roter Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung hinzugefügt. Anschließend beobachtet man, ob Agglutination eintritt oder nicht.

2. Diese Reaktion ist praktisch die Umkehrung der ersten Reaktion:

Zu einem Serum mit unbekannten Antikörper werden verschiedene Suspensionen roter Blutkörperchen mit bekannten Antigenen hinzugefügt. Durch Beobachtung, in welchem der inkubierten Ansätzen sich eine Reaktion zeigt, kann der gesuchte Antikörper - durch verwerfen der Ansätze mit negativer Reaktion - ermittelt werden. Beispiele für Systeme, die nach den letztgenannten Verfahren ermittelt werden, sind nur bei de ABO-System möglich.

3. Bei diesem Test ist weder das Antigen noch der Antikörper bekannt. Ermittelt wird der unbekannte Antikörper durch Vergleich, anhand bisher bekannter Vergleichseren, z.B. in Rh-Systemen gibt es 12 mögliche Genotypen, es stehen aber nur 6 Seren zur Verfügung.

4. Bei den Serumfraktionen geht man so vor:

Hier benützt man die Gelelektrophorese. In ihr wird die Wanderungsgeschwindigkeit von Eiweißfraktion im elektrischen Feld ausgenützt. Eine Verfeinerung stellt die Immunpräzipitation dar, bei der der eigentlichen Elektrophorese eine Antigen-Antikörperreaktion vorausgeschickt wird. Die Trennschärfe vergrößert sich dadurch erheblich.

1.4.2. Biochemische Grundlagen

Alle oben bezeichneten Verfahren folgen im Prinzip der Antigen-Antikörperreaktion, als spezifische Phase der Immunreaktion. Antigen-Antikörperreaktionen gehorchen dem Massenwirkungsgesetz. Durch Änderung der freien Energie kann die Affinität eines Antikörpers zu seinem Antigen gemessen werden.

In Praxi unterscheidet man im allgemeinen folgende Antigen-Antikörperreaktionen:

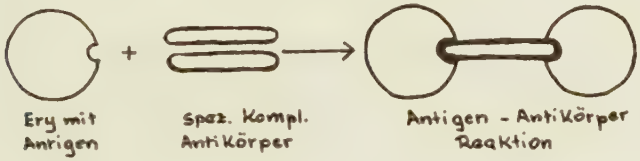
1. Die Präzipitation:

Lösliche Antigene, die pro Antigenmolekül mehrere Valenzen aufweisen, führen mit bivalenten Immunglobulin (= Antikörper) zur Ausfällung. Die Reaktion ist in der sogenannten Äquivalenzzone (gleiche Konzentration) am optimalsten.

2. Die Agglutination:

Korpuskuläre Antikörper werden durch bivalente Antikörper agglutiniert. (sogenannte komplette Antikörper)

Beispiel: ABO Schema der Reaktion:



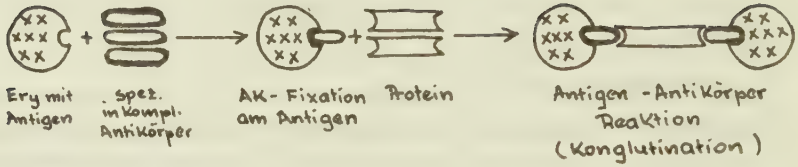
3. Hapten-Antikörperreaktion:

Diese sogenannten inkompletten Antikörper gehen mit den entsprechenden Antigen der Erythrozyten eine blockierende Verbindung ein, die eine Agglutination verhindert. Diese Reaktion tritt nur in Gegenwart von Supplement (Vielkomponentensystem des Serums) ein.

Dabei leitet die spezifische Antigen-Antikörperreaktion eine Reihe unspezifischer Vorgänge ein.

Beispiel: Rh-System

Schema der Reaktion:



2. Das HLA-System

2.1. Geschichtliche Entwicklung

1931 hatte Landsteiner - in Analogie zu den Blutgruppen bei Erythrozyten - Gewebegruppen gefordert, die für die Abstoßung allogener (= von derselben Spezies, jedoch von Individuum zu Individuum verschieden) Transplantate verantwortlich sind.

Die eigentliche Entdeckung geht auf Dausset (1954) zurück. Er beobachtete, daß das Serum von polytransfundierten Patienten Antikörper enthielt, die weiße Blutkörperchen agglutinierten. Diese Antikörper bezeichnet man als Leukoagglutinine.

1958 beschrieb er bereits das erste Leukozytenantigen, das er als MAC bezeichnete. Es entspricht dem heutigen HLA-A. Die genetische Determinierung der Leukozytenantikörper konnte durch Zwillingsstudien - von Dausset und Brecy - und durch Familienuntersuchungen - von Payne und Rölfs - bewiesen werden. Es folgte der Nachweis von Leukoagglutininen und Zytotoxinen in Seren von Schwangeren. (Payne und Rolfs 1958, von Rood et al. 1958)

1965 konnten Dausset et al. und van Rood et al. schließlich aufgrund von Populationsstudien zeigen, daß die meisten der bis dahin gefundenen Leukozytenantigene zu einem komplexen genetischen System gehören. Für dieses System legte die WHO später die Bezeichnung "HLA-System" fest.

1968 entwarfen Kissmeyer-Nielson et al. ein vereinfachtes Modell, bestehend aus zwei eng benachbarten Loci (LA und Four, entspricht heute den Serien A und B)

Später gesellte sich ein dritter Genlocus C hinzu. Von den ersten Anfängen bis zu dem heutigen Stand, wurde das System erheblich erweitert.

2.2. Nomenklatur

Es existieren zwei voneinander abweichende Entstehungsgeschichten für die Bezeichnung HLA:

Nach der einen wird sie vom menschlichen Leukozytenmerkmal A (Humanleucocyte Locus A) abgeleitet, nach der anderen bedeutet sie "Human Leucocyte Antigene".

Die einzelnen Antigene bekamen bei ihrer Entdeckung zunächst völlig unterschiedliche und willkürliche Bezeichnungen, aber bereits seit 1967 versuchen verschiedene Kremien der WHO, den Antigenen einheitliche Namen zu geben, um sie damit zu kartieren. Zuerst wurden sie mit "HLA" und einem nachgestellten Index bezeichnet (z.B. HLA_2), wobei jedoch nicht in Betracht gezogen wurde, zu welcher Serie das Antigen gehörte.

Kürzlich einigte man sich dahingehend, daß man den Bindestrich verschob und den Buchstaben der betreffenden Serie mit der Nummer nachstellte (z.B. HLA-A).

Zwischen den Antigenen der A- und B-Serie gibt es keine Überlappung der Nummern. Der Buchstabe "w" kennzeichnet diejenigen Antigene, die noch nicht vollkommen klar definiert sind.

Dieser Tabelle liegt die Nomenklatur zugrunde.

Das HLA-System

SD 1	Genfrequenz	SD 2
HLA 1	0,16	HLA 5
HLA 2	0,25	HLA 7
HLA 3	0,17	HLA 8
HLA 9	0,14	HLA 12
HLA 10	0,07	HLA 13
HLA 11	0,04	W 5
W 28	0,04	W 10
W 29	0,03	W 14
W 30	0,03	W 15
W 31	0,01	W 16
W 32	0,03	W 17
		W 18
		W 21
		W 22
		W 27

2.3. Eigenschaften und Vererbung

Die HLA-Antigene befinden sich an der Oberflächenmembran von Zellen und verleihen somit jeder Zelle eine antigene Identität. Wegen der übergroßen Vielfalt dieser Antigene ist Übereinstimmung nur entweder bei eineiigen Zwillingen, oder Inzuchttieren zu erwarten.

Jede Tierspezies verfügt mindestens über einen Genort, der starke Antigene produziert, z.B. bei der Maus den H-Locus, beim Menschen ist es das ABO- oder das HLA-System.

Die H-Antigene werden durch zahlreiche Allele eines Genorts determiniert.

Das menschliche HLA-System besteht aus mindestens drei eng gekoppelten Genorten, die auf einem autosomalen Chromosom liegen, nämlich auf dem Chromosom 6. Diese Genorte können mit multiplen Allelen besetzt sein. Da ihre Genprodukte serologisch definiert sind, bezeichnet man sie als SD (serological defined).

Die Rekombination der Genorte SD1und SD2sind gering, sodaß man annimmt, ihr Abstand beträgt weniger als ein Centimorgan. Neue Untersuchungen machen zudem einen vierten serologisch definierten Genort wahrscheinlich.

Bei HLA-Typisierungen kommt es vor, daß in einem Locus nur ein serologisches Merkmal nachweisbar ist:

In jeder der drei Serien existieren zu einem gewissen Prozentsatz nicht nachweisbare Genprodukte (sogenannte stille Allele). In solchen Fällen ist es unmöglich festzustellen, ob der Merkmalsträger homozygot oder heterozygot in bezug auf das entsprechende Gen ist.

Die Antigene einer Serie verhalten sich wie Allele und werden kodominant vererbt. Bei Familienanalysen zeigte es sich, daß jeweils zwei Allele eines Elternteils gekoppelt vererbt werden. Diese Paare von gekoppelt vererbten Antigenen stellen die eigentliche Einheit der Vererbung dar und werden als Haplotypen

bezeichnet (Cleve, Murken, Gegenstand: Humangenetik). Jedes Individuum besitzt zwei solcher Haplotypen, mit jeweils 2 HLA-Allelen, also nie mehr als vier verschiedene Antigene, sofern man nur die Genorte A und B berücksichtgt.

Genfrequenzen

Anhand populationsgenetischer Serien zeigte es sich, daß bei der weißen Rasse bestimmte Haplotypen (= einfache Genbesetzung, wie sie bei der Reduktionsteilung in der Meiose aus einem diploiden Satz entsteht) besonders häufig vorkommen:

HLA1, HLA8, HLA3, HLA2, HLA12 kommen besonders häufig vor, während andere viel seltener gekoppelt vorkommen. (Siehe auch Rh- und MNS-System). Gemessen an der Hardy-Weinbergregel liegt hier ein Kopplungsgleichgewicht vor. Das bekannteste Beispiel hierzu ist der A/B Haplotyp, der fünf mal häufiger auftritt, als es die Frequenz der einzelnen Allele erwarten ließe.

Auf der anderen Seite sind auch Fälle bekannt, wo die Häufigkeit unter dem Produkt der Häufigkeit der einzelnen Allele liegt (HLA/B). Die Gründe für das Vorliegen solcher Kopplungsungleichgewichte sind nicht bekannt. Eventuell spielen Selektionsvorteile eine Rolle.

Die Tatsache, daß die Summe der Genfrequenz noch nicht 1,0 erreicht, spricht für das Vorhandensein noch unbekannter HLA-Antigene.

Die Tabelle zeigt die Genfrequenzen der am häufigsten bestimmten Merkmale:

SD 1	Genfrequenz	SD 2	Genfrequenz
HLA 1	0,16	HLA 5	0,06
HLA 2	0,25	HLA 7	0,16
HLA 3	0,17	HLA 8	0,10
HLA 9	0,14	HLA 12	0,13
HLA 10	0,07	HLA 13	0,03
HLA 11	0,04	W 5	0,09
W 28	0,04	W 10	0,06
W 29	0,03	W 14	0,03
W 30	0,03	W 15	0,09
W 31	0,01	W 16	0,02
W 32	0,03	W 17	0,05
		W 18	0,03
		W 21	0,02
		W 22	0,03
		W 27	0,04

Interessant in diesem Zusammenhang ist die Rekombinationshäufigkeit zwischen der A- und B-Serie, welche am besten untersucht ist:

Sie wurde zu 0,85 +- 0,25 bestimmt. Bei Frauen liegt die Rate um 50 % höher.

2.4. Serologische Nachweismethoden

HLA-Merkmale werden in aller Regel durch drei unterschiedliche Verfahren bestimmt. Verwendung finden dazu spezifische Alloantigene (nicht körpereigene Antikörper) Lymphozyten als Target-Zellen und Kaninchenkomplement. Die Alloseren stammen von Schwangeren oder Freiwilligen, die gegen allogene HLA-Gruppen immunisiert wurden.

Nachfolgend die Methoden im Einzelnen:

1. Der Leukoagglutinationstest:

Dieser Test hat nur noch historische Bedeutung, da er aus technischen Gründen sehr störanfällig ist. Damit wird eine exakte Reproduktion der Ergebnisse nicht in ausreichendem Maß gewährleistet.

2. Der zytotoxische Test an Lymphozyten:

Er ist der derzeit gebräuchlichste Test. Er basiert auf einer Antikörper-Antireaktion, unter Vermittlung von Komplement. Dadurch kommt es zur Lysis der Lymphozyten. Eine positive Reaktion liegt dann vor, wenn sich das Zytoplasma der lysierten Zellen durch Farbstoffe - wie Tryptophan oder Eosin - anfärben läßt.

Um eine Modifikation des obigen Tests handelt es sich beim Mikrozytotoxischen Test (Terasaki und Cleveland). Er wird heute in mehreren Varianten durchgeführt. Unterschiede treten nur durch die Wahl des Zeitpunktes der Zugabe des Komplements auf. Nachteilig ist, daß man nur mit lebenden Zellen eine Re-

aktion erzielen kann. Dadurch werden Konservierungsprobleme ausgelöst, die dazu führen, daß Proben in der Regel sofort verarbeitet werden müssen.

3. Komplementbindungsreaktion an Thrombozyten

Hier werden im gleichen Ansatz äquivalente Mengen von Thrombozyten, Antiserum und Komplement gemischt und unter Parrafinöl inkubiert. Kommt es zur Reaktion, so tritt Komplementverbrauch ein und die zugesetzten Schaferythrozyten, die als Indikator dienen, werden nicht hämolysiert.

Sie wird negativ, wenn das freie Komplement die Schaferythrozyten zu hämolysieren vermag. In diesem Fall waren die Oberflächenrezeptoren schon besetzt.

Der Vorteil bei dieser Versuchsanordnung ist die längere Lagerfähigkeit des Testguts (bis zu drei Monate). Nachteilig ist der Mangel an geeigneten Testseren.

V. Die Bedeutung der sorologischen Verfahren für die Paternitätsserologie

Um ein Blutgruppensystem für die Paternitätsserologie anwenden zu können, müssen gewisse hinreichende Voraussetzungen erfüllt sein.

Die Bestimmungstechnik muß reproduzierbar und zuverlässig sein. Die nachzuweisenden Merkmale müssen umweltstabil und lebenslang stabil sein, außerdem muß ein gesicherter Erbgang vorliegen.

Diese Voraussetzungen sind erfüllt. Alle mit serologischen Methoden erfaßbaren Systeme sind stabil, konstant und folgen einem einfachen und dominanten oder kodominanten Erbgang.

Das HLA-System ist in besonderem Maße ergiebig, da es wegen seines außerordentlich ausgeprägten Polymorphismus ein sehr individuelles Charakterbild zu zeichnen vermag.

Für dieses System gelten folgende Ausschlußmöglichkeiten:

	Genort A	Genort B	Genort C
Mutter	2, 3	W40, X	W4
Kind	3, 11	W35, X	W4
Beklagter	3, 11	5, W35	W4
Zeuge	2, W32	W15, 17	W3

Aufgrund der Konstellation 3, 11 im Genort A und W35, X im Genort B des Kindes ist der Zeuge, der in beiden Genorten differente Loci hat (2, W32; W15, 17) nicht als Vater heranzuziehen.

VI. Beweiskraft der serologischen Verfahren

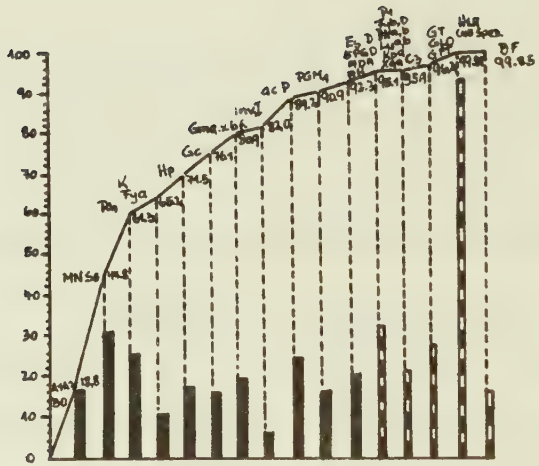
Jedes einzelne System hat nur eine begrenzte Aussagewahrscheinlichkeit.

Je mehr Einzelsysteme zur Anwendung kommen, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit eine Aussage zu treffen, oder mit anderen Worten "desto sicherer wird sie".

Man muß zwischen einer theoretischen und einer tatsächlichen Ausschlußchance unterscheiden. Die theoretische Ausschlußchance berechnet sich aus den Genfrequenzen. Die praktische liegt niedriger, da in vielen Fällen der vermutete dem echten Vater entspricht.

Nachfolgend Tabelle für Ausschlußchancen im konventionellen System:

	isoliert	kombiniert
A. Erythrozytäre Antigene	%	%
1. ABO	17,72	
2. MNSs	31,27	43,45
3. Rhesus	26,73	58,57
4. Duffy: Fy (a,B)	18,37	66,18
5. Kidd: Jk (a,b)	18,74	72,52
6. Kell	3,35	73,44
B. Serumproteine		
7. Tf	1,04	73,72
8. C3	14,18	77,45
9. Hp (erweitert)	27,59	83,67
10. Gc	16,16	86,31
11. Gm	21,34	89,23
12. Inv	4,98	89,77
C. Enzyme		
13. acP	23,73	92,20
14. PGM1	14,50	93,33
15. PGM3	15,45	94,36
16. ADA	6,63	94,73
17. AK	3,28	94,90
18. 6-PGD	2,13	95,01
19. GPT	21,51	96,08
20. Gt	6,89	96,35
21. EsD	8,98	96,68
22. GLO	18,07	97,28
23. UMPK	4,15	97,39


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
MN56
Pm
K
Fyα
Hp
Gc
Gma x bf
imm I
ac P
PGM4
Ep D
GT
Hb
DF
99.85

Abschließend kann man sagen, daß man unter Verwendung aller in die Paternitätsserologie eingeführten Systeme etwa 99% der Nichtväter durch ein Gutachten ausschließen kann.

Das HLA-System liefert in 91% der Fälle ähnliche Resultate. Eine Kombination der beiden kann eine Steigerung bis nahezu 99,8% erbringen. (Cleve, Murken)

VII. Auswertung

1. Verwendetes Material

Verwendet wurden bei dieser Untersuchung ausschließlich Gutachten, die am Institut für Anthropologie und Humangenetik in München durch Herrn Prof. Schwarzfischer im Rahmen von Vaterschaftsgutachten erstellt wurden. Zur Auswertung gelangten dabei die Jahrgänge 1972-73, die nur die klassische Serologie einschlossen, und die Jahrgänge 1975-78, die zusätzlich in vielen Fällen noch die Serologie des HLA-Systems enthielten. Die Zahl der ausgewerteten Fälle belief sich auf 668.
Für die Ermittlung der Ergebnisse waren jedoch nur 371 Fälle im eigentlichen Sinn der Fragestellung verwertbar, die ausschließlich den Jahren 1975-78 entstammten. Bei den anderen Jahrgängen hatte man noch nicht HLA-Gutachten angefertigt. Am oben benannten Institut war dies erst seit 1975 der Fall. Die Wahrscheinlichkeitswerte, die hier zugrundegelegt werden, entstammen den Berechnungen nach der Essen-Möller-Methode, die nach Hummel modifziert wurde. Ausgewertet wird jedoch nicht nach der Ausschlußwahrscheinlichkeit, sondern nach der positiven Wahrscheinlichkeit für eine tatsächliche Vaterschaft. (Über die Eignung des Ansatzpunktes bei der Gutachten-Bewertung siehe Punkt III/2 + Amvor 77/2)

2. Technik der Auswertung

Als Vorlage diente das nachfolgende Schema:

JAHRGANG 72/73 ohne HLA - JAHRGANG 75-78 mit HLA

	Kläger	Zeuge d. Klägers	Beklagter	Zeuge d. Beklagter
> 99,9 %				
99,8 - 99,9 %				
99,0 - 99,7 % höchstwahrsch.				
95,0 - 99,0 % sehr wahrsch.				
90,0 - 95,0 % eher ja als nein				
81,0 - 90,0 % möglich				
70,0 - 8o,9 % eher nein als ja				
60,0 - 69,9 % unwahrscheinl.				
< 59,0 % sehr unwahrscheinlich				
< 20,0 % praktisch 0				

Laut gestelltem Thema sollte nach zwei Gesichtspunkten vorgegangen werden:

1. Einmal was die Aussagewahrscheinlichkeit der klassischen Blutguppensysteme in bezug auf ihre prozentuale Einstufung und ihr Verhalten auf die geforderte Sicherheitsgrenze zu prüfen.

2. Sollte anhand derselben Fragestellung erneut geprüft werden, wie sich die oben genannten Parameter verhielten, wenn zu den klassischen Systemen noch die HLA-Merkmale hinzugezogen wurden. Das machte insgesamt drei solcher Schemen, wie oben gezeigt, notwendig. Das oben gezeigt Schema genügte bei der Auswertung der Jahrgänge 1972-73. Die anderen Jahrgänge machten jedoch ein modifizierteres Schema notwendig. Einmal um die Fälle, bei denen zuzüglich zu den klassischen Blutgruppensystemen noch HLA-Gutachten erstellt wurden, zu kennzeichnen. Zweitens wurde die Trennschärfe erhöht, in dem der obere Bereich (99,7) erweitert wurde. Die ermittelten Wahrscheinlichkeitswerte wurden in die unten aufgeführten Graphen übertragen, um Auf- und Abwärtsbewegungen verfolgen zu können.

3. Zugrundeliegendes Maßsystem:

Verwendet wird die übliche 15-stufige Aussageskala für die positive Vaterschaftswahrscheinlichkeit in serologischen Gutachten: (komment. Amtsvor. 77/2, S. 130)

99,75% und mehr:	Vaterschaft praktisch erwiesen
99,00% und mehr:	Vaterschaft höchst wahrscheinlich
95,00% und mehr:	Vaterschaft sehr wahrscheinlich
90,00% und mehr:	Vaterschaft wahrscheinlich
80,00% und mehr:	gewisser Hinweis auf Vaterschaft
70,00% und mehr:	nur formaler Hinweis auf Vaterschaft
55,00% und mehr:	positive Indifferenzzone
	Indifferent
45,00% und mehr:	negative Indifferenzzone
30,00% und weniger:	nur formaler Hinweis auf Nichtvaterschaft
20,00% und weniger:	gewisser Hinweis auf Nichtvaterschaft
10,00% und weniger:	Vaterschaft unwahrscheinlich
5,00% und weniger:	Vaterschaft sehr unwahrscheinlich
1,00% und weniger:	Vaterschaft höchst unwahrscheinlich
0,20% und weniger:	Vaterschaft praktisch ausgeschlossen

4. Zur Frage der geforderten Sicherheitsgrenze:

Gefordert war - für alle Fälle - die Sicherheitsgrenze von 99,7 %, was gleichbedeutend - "mit Vaterschaft praktisch erwiesen" - war. Es sollte geprüft werden, in welchen %-Satz der Fälle, dieses geforderte Ziel erreicht oder günstigenfalls überschritten wurde. Im Verlauf der Auswertung stellte sich jedoch heraus, daß es sich empfahl, bei denjenigen, die noch zusätzlich zur konventionellen Serologie HLA enthielten, den Bereich über 99,7% weiter aufzuschlüsseln.

Durch diese Erweiterung der oberen Grenze wird es möglich, exakter zu differenzieren, d.h. die Aussagesicherheit stieg.

VIII. Ergebnisse:

Die gefundenen Zahlen lassen sich interpretieren wie folgt. Untersucht wurden insgesamt 668 Fälle.

Stellt man den zahlenmäßigen Anteil der Personen, dem zugrundegelegten Maßsystem gegenüber, so ergibt sich folgendes Bild:

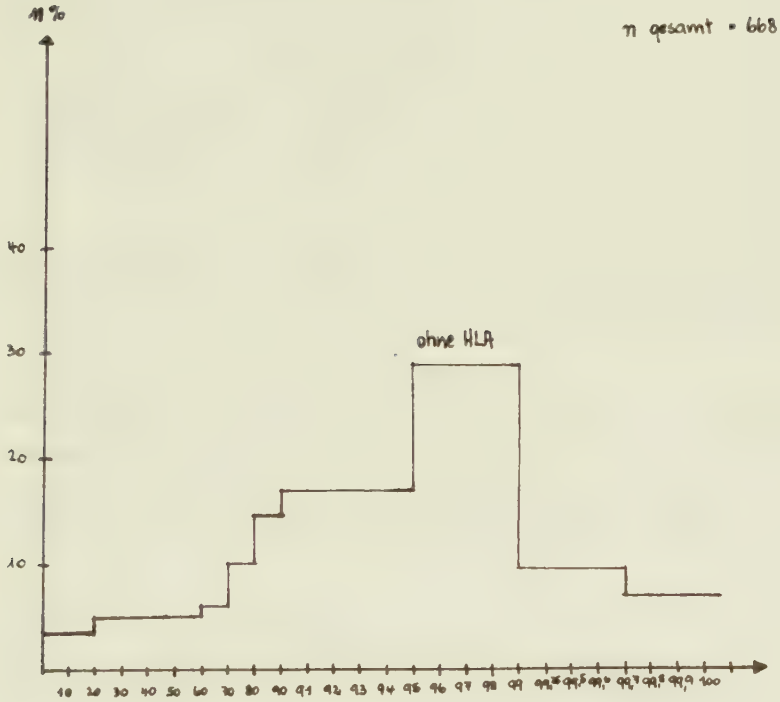
%	n = Personen
> 99,7	50
99-99,7	66
95-99	195
90- 95%	108
90-81	98
70-80	65
60-69	38
59	33
20	25

Ermittelt man den %-tualen Anteil der Personen am untersuchten Gesamtgut n = 668, so findet man:

%	n = Personen
>99,7	7.48
99-99,7	9.88
95-99	29.19
90- 95	16.17
90-81	14.67
70-80	9.73
60-69	5.69
59	4.94
20	3.74

Graphische Darstellung der gefundenen Werte:

Jahrgang 1972/73



Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nur 50 Fälle oder 7,48% die geforderte Sicherheitsgrenze erreichen oder überschreiten. Es bleibt dabei unberücksichtigt, wieviel derjenigen in der konventionellen Serologie zur Verfügung stehende Systeme zur Erstellung des Wertes herangezogen wurde.

Daran ist ersichtlich, daß es zwar auf diese Weise gelingt, Präsumptivväter auszuschließen, jedoch zur hinreichend sicheren Verifizierung des tatsächlichen biologischen Vaters nur mit Vorbehalt herangezogen werden sollte.

Durchaus brauchbar erweist sich die Methode in den Fällen, in denen es genügt, einen positiven Hinweis auf eine mögliche Vaterschaft zu erbringen.

Hier zeigt sich immerhin ein breiter Bereich, der einen Aussagewert wie: "Vaterschaft sehr wahrscheinlich" oder eher ja als nein erbringt. (Das bewegt sich auf der Skala im Bereich von 90-99%). In 9.88% können sogar Aussagen gemacht werden, die als "höchstwahrscheinlich" zu bezeichnen sind. (Bereich 99-99,7%)

Als "Nebenergebnis" fand ich, daß es ebenfalls wenig geeignet erscheint, in Mehrmännerfällen eindeutige Aussagen zu machen. Einige Präsumptivväter konnten weder ausgeschlossen, noch sicher gekennzeichnet werden. (Beispiele weiter unten)

Nachdem das HLA-System zu der klassischen Serologie hinzugezogen wurde, zeigt sich folgendes Bild:

Liste II/1 ohne HLA		Liste II/2 mit HLA	
n		n	
7	1,89%	97	26,21%
16	4,32	48	12,97
71	19,18	115	31,08
109	29,45	73	19,75
65	17,56	11	2,97
48	12,97	-	-
24	6,48	3	0,81
11	2,97	2	0,54
16	4,36	-	-
2	0,54	6	1,62
2	0,54	16	4,32

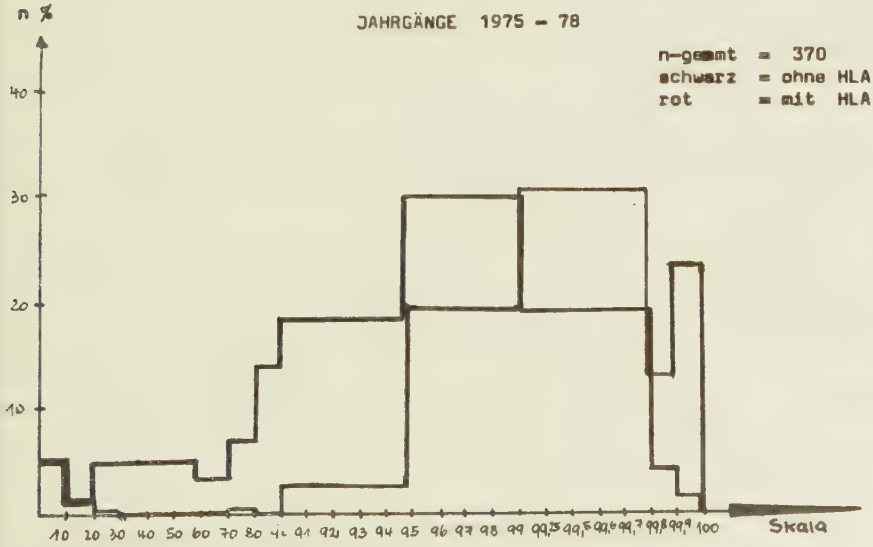
Von der Gesamtzahl der in den Jahren 75-78 untersuchten Fälle waren nur 371 geeignet, um Vergleichsmöglichkeiten zu haben.

Prüft man nun das Ergebnis im geforderten Sicherheitsbereich, ohne aufzuschlüsseln, so kann man eine erhebliche Steigerung durch das HLA-System in der Aussagekraft erkennen.

Es liegen immerhin 145 (=39,08%) von einer Gesamtzahl von 370 Fällen (=100%) über der geforderten Grenze. Schlüsselt man den höchsten Bereich noch weiter auf, so liegen 26,21% in einer Kategorie, die die Aussagewahrscheinlichkeit von größer als 99,9% hat.

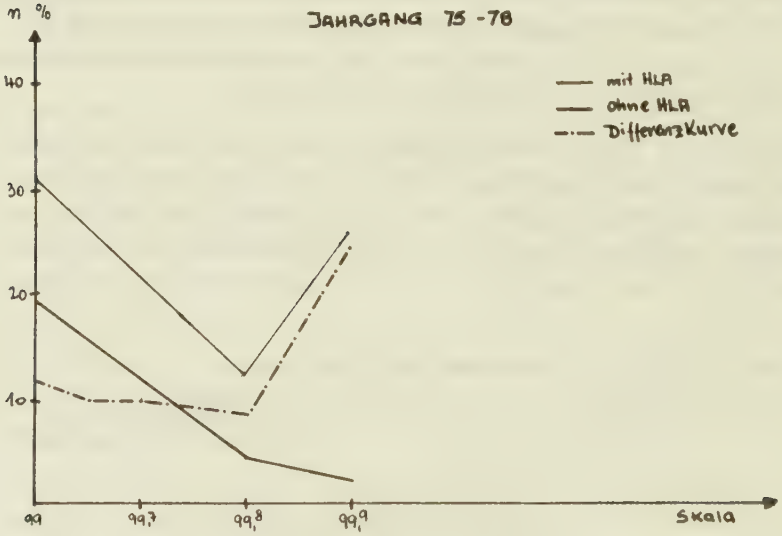
12.97% liegen auf der Skala zwischen 99,8 und 99,9%. Weiterhin sieht man, daß 31,08 immer noch das Prädikat "höchstwahrscheinlich" tragen. Hingegen sind die mittleren Bereiche, die bei der konventionellen Untersuchung so stark repräsentiert waren, hier nur spärlich oder gar nicht vertreten.

Ein anderer kleiner Gipfel tritt im Bereich "praktisch ausgeschlossen" auf. Hier fanden sich 4,32%. Große Bewegungen bei Mehrmännerfällen ließen sich nicht verfolgen, da das zur Verfügung stehende Material für eine statistische Aussage zu klein war. Es sollen jedoch an Beispielen Tendenzen gezeigt werden.



2. Vergleich beider serologischer Systeme

Vergleicht man nun beide Systeme in bezug auf ihre Aussagekraft, so kann man sagen, daß das HLA-System aufgrund seiner außerordentlich hohen Polymorphie und dadurch bedingten Individualität der konventionellen Serologie überlegen ist. Diese Aussage trifft im vollen Umfang nur dann zu, wenn man das HLA-System zu der konventionellen Serologie hinzuzieht. Die oben gezeigten Tabellen und die Graphen weisen aus:



Durch Einbeziehen des HLA-Systems zur klassischen Serologie läßt sich die höchstmögliche Trefferquote - gemessen an der geforderten Sicherheitsgrenze - von 7,48% auf über 39,08% steigern. Damit ist dem Juristen eine brauchbarere Gutachtengrundlage zur Verfügung gestellt, als in der Vergangenheit. Außerdem ist es mit dem HLA-System in viel genauerem Ausmaße möglich zu differenzieren. Es ist also nicht nur möglich, im geforderten Sicherheitsbereich - der nach obiger Aussageskala als der Bereich ausgewiesen ist "Vaterschaft praktisch erwiesen" - exaktere Aussagen zu treffen, der Jurist bekommt dadurch auch noch die Möglichkeit, in einem Mehrmannfall eine größere Aussagesicherheit zu erreichen.

3. Folgende Beispiele sollen dies belegen:

Im vorliegenden Falle machte der von der Kindesmutter bezeichnete Mann vor Gericht das Argument des Mehrverkehrs geltend. Das eingeholte Gutachten, welches sich auf die klassische Serologie stützte, erbrachte eine Wahrscheinlichkeit für den Beklagten von 99,7%. Der Zeuge erhielt nach demselben Gutachten eine Wahrscheinlichkeit von 97,5%, was ihn in die Reihe der möglichen Väter einreihte, d.h. er konnte auf keinen Fall ausgeschlossen werden. Nach Hinzuziehen des HLA-Systems wurde für den Beklagten eine noch höhere Wahrscheinlichkeit ermittelt: 99,98%. Für den Zeugen ergab sich der sichere Ausschluß im HLA-System. Es konnte also auf diese Art und Weise die Vaterschaft des Beklagten zweifelsfrei dargestellt werden und andererseits der Zeuge einwandfrei vom Verdacht der Präsumptivvaterschaft befreit werden. (Akte Nr: 77/Jahr 76; 35/76)

Im anderen Fall erreichte der Beklagte in der klassischen Serologie eine Wahrscheinlichkeit von 92,5. Der Mittelwert Väter liegt bei 85%, der der Nichtväter bei 62%. Diese Werte lassen eine Verurteilung des Beklagten nicht zu, da die Mindestforderung nicht erfüllt ist.
Durch das HLA-System ist mit dem ermittelten Wert von 99,86% die Vaterschaft praktisch erwiesen. (Akte 305/75)

In einem anderen Fall kann man ein in der konventionellen Serologie als absolut optimal zu bezeichnendes Ergebnis, mit dem HLA-System noch weiter positiv verifizieren (Akten 205/77; 253/76; 100/77)
(Von 99,3% auf 99,975%)

Ein besonderes einprägsames Beispiel ist das folgende:

Der Beklagte erreichte 66-69% bei der ursprünglichen Untersuchung, nach Zusatzuntersuchungen im konventionellen Blutgruppensystem konnte der Wert auf 79-80% gesteigert werden, nach dem HLA-System konnte ein Wert von 93% erreicht werden.
(Akte 322/75)

Da es sich bei meiner Untersuchung nur um eine Auswahl, d.h. um eine nicht repräsentative Probe handeln kann, dürfen verallgemeinernde Schlüsse nur mit Vorbehalt gezogen werden. Erst wenn die HLA-Untersuchung in breiterem Umfang in der Praxis Eingang findet, lassen sich die Aussagen anhand umfangreicherem Material entweder verifizieren oder falsifizieren.

IX. Vergleich des serologischen mit dem anthropologischen-erbbiologischen Verfahren.

Zu Anfang sei klar herausgestellt, daß es sich bei beiden Verfahren um erbbiologische Systeme handelt. Gegenüber dem serologischen Gutachten hat das anthropologische-morphologische Gutachten den Vorteil, daß es aufgrund der vielfältigen morphologischen Strukturunterschiede in den meisten Fällen mit ausreichender Sicherheit einen positiven Vaterschaftsnachweis erbringt. Das Ergebnis ist jedoch nicht immer beweiskräftig, da es sich auf Merkmale beschränkt, deren Aussagekraft von Fall zu Fall verschieden ist. Trotz der in der Methode begründeten Schwierigkeit, läßt sich oft genügend sichere Aussage anhand verschiedener Beobachtungen machen. Die zur Begutachtung herangezogenen Merkmale sind in ihrem Aussagegehalt unterschiedlich zu beurteilen. Das liegt einerseits daran, daß sehr kompliziert aufgebaute Merkmale erfaßt werden, die jedoch nicht wie bei den Blutgruppenmerkmalen wenig weit abgeleitete Genprodukte sind, sondern Endprodukte komplexer genetischer Systeme, die man als Genwirknetze bezeichnet. Andererseits sind sie nicht abhängig von je nur einem Gen, d.h. sie werden von vielen kaum eingrenzbaren Genen in komplizierter Weise kontrolliert.

Bei den morphologischen Merkmalen ist noch eine Reihe von Besonderheiten zu beachten, so der ausgeprägte Reifungs- und Alterungswandel, der es unmöglich macht, beim Kleinkind bis zum 3. Jahr eine Untersuchung vorzunehmen. Anzuführen wären noch die Geschlechtsabhängigkeit und die regionalen Unterschiede der zu untersuchenden Merkmale. Bei weitgehenster Vermeidung von Beurteilungsfehlern, lassen sich immerhin bei 43% der Fälle das Urteil "mit Sicherheit" treffen.

Das klassische serologische Verfahren zeigt jedoch eine weitaus höhere Aufschlußfreudigkeit als das morphologische. Das gilt jedoch wie oben ausgeführt hauptsächlich im negativen Sinne, also für den Ausschluß.

Zitat: Das erbbiologische Gutachten besitzt durchaus einen

hohen Stellenwert als forensisches Beweismittel. Diese Gutachtenform ist vorzüglich geeignet zum Nachweis der Vaterschaft - positiver Nachweis -, es ist relativ schlecht geeignet zum Nachweis der Nichtvaterschaft. (Vergl. Ritter Tübingen, Zum Beweiswert des erbbiologischen Gutachtens, 4. Tagung der Gesellschaft für forensische Blutgruppenkunde, Trier 1972)

Die Unterschiedlichkeit der Gewichte eines serologischen und eines erbbiologischen Gutachtens bleibt also auch bei der Umkehrung der Aussagerichtung erhalten.

Vergleicht man nun die in meiner Arbeit bei zusätzlicher Einbeziehung des HLA-Systems ermittelten Wahrscheinlichkeitswerte - die 99,7 und höher erreichen - mit dem oben angegebenen Wert von 43% des erbbiologischen gegenüber den 30,98% des serologischen (und zwar mit Einbezug von HLA), so wäre das letztgenannte in bezug auf die positive Vaterschaft dem HLA-System überlegen. Es muß jedoch erwähnt werden, daß mein Wert nicht repräsentativ sein kann. Das wäre Aufgabe einer Untersuchung, bei der ein größeres Kollektiv untersucht wird.

Abschließend bliebe noch zu sagen, daß die im serologischen Verfahren ermittelten Werte aufgrund der erwiesenen Unabhängigkeit von subjektiver Beurteilung dem erbbiologisch-morphologischen Gutachten erheblich überlegen ist.

C. Zusammenfassung und Diskussion

Das gestellte Thema lautete:
Zusätzlicher Gewinn durch nachträgliche Bestimmung des Systems HLA in bezug auf früher erstattete Gutachten.

Dazu wurden die Aktenjahrgänge 1972-1973 ausgewertet und die der Jahre 1975-1978. Die frühen Jahrgänge enthielten nur die konventionelle Serologie, während bei den Jahrgängen 1975-78 zusätzlich HLA-Systeme zugezogen worden waren. Es sollte nun geprüft werden, in wieviel Fällen die festgesetzte Sicherheitsgrenze von 99,7% erreicht oder überschritten wurde.

Es zeigte sich, daß das HLA-System - wenn es zu den gebräuchlichen serologischen Methoden hinzugezogen wurde - eine Steigerung von 32,77% erbrachte. Durch Erweitern der Skala im oberen Bereich, konnte dargestellt werden:
Der größte Anteil der 32,77%, nämlich 26,21% lagen in den höchsten Wahrscheinlichkeitsbereichen von 99,8-99,999%.

Nach Maßgabe der Befunde läßt sich sagen, daß es die Zusatzuntersuchungen dem Untersucher in wesentlich höherem Ausmaße ermöglichen, sichere Angaben zur positiven Vaterschaftswahrscheinlichkeit zu machen.

Wie früher ausgeführt waren die konventionellen Verfahren bisher von der Natur der Sache her eher dazu geeignet, serologische Ausschlüsse zu erzielen.

Das HLA-System erweist sich des weiteren als überaus geeignet, in Problemfällen - wie z.B. in Mehrmännerfällen - die Entscheidung zu erbringen, wenn die klassisch-serologischen Verfahren eine Klärung nicht erbracht haben. Da es eine mathematisch-statistische Methode ist, stellt es eine ausreichend gesicherte Aussage - im Gegensatz des immer auf subjektiver Wahrnehmung beruhenden morphologischen Gutachtens - dar.

Als Nachteil wirken sich methodische Schwierigkeiten, wie sie oben unter den entsprechenden Punkten abgehandelt wurden, aus.

Als nachteilig ist auch der materielle und zeitliche Aufwand zu nennen, der es nahelegt, zusätzliche HLA-Untersuchungen nur dann vorzunehmen, wenn sichergestellt ist, daß mit herkömmlichen Methoden nicht zwischen verschiedenen Männern unterschieden werden kann.

Zum Schluß kann man sagen, daß das HLA-System unter gewissen Voraussetzungen ein äußerst treffsicheres Verfahren darstellt, welches jedoch nur bei entsprechender Indikation zu rechtfertigen ist.

Es kann in keinem Falle die bisherigen Verfahren überflüssig machen, einschließlich Tragzeitgutachten und morphologischen Gutachten, noch befreit es den Richter von der Würdigung aller Umstände.

Literaturhinweis:

1. Der Amtsvormund. Ausgaben 1977/2 und 1978/1

2. Beitzke, Hosemann, Dahr, Schade: "Vaterschaftsgutachten für die gerichtliche Praxis". Verlag Otto Schwarz & Co, Göttingen 1965

3. K. Hummel: "Die medizinische Vaterschaftsbegutachtung mit biologischem Beweis". Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1961

4. Murken-Cleve: "Humangenetik". Ferdinand-Enke-Verlag 1975

5. Horst Ritter: "Humangenetik" Grundlagen-Erkenntnisse-Entwicklungen. Herder Verlag, Freiburg 1977

6. Saller: "Leitfaden der Anthropologie".

7. Sanger, Race: "Blood-Groups in Man". 6th Edition 1975

8. Dr. Siegel: "Grundriß der Physiologie für Naturwissenschaftler". Marburg 1976

Herrn Professor Dr. Dr. Schwarzfischer danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Ermöglichung zur Durchführung der erforderlichen Untersuchungen.

Herrn Professor Dr. Jungwirth danke ich für die fachliche Anregung und Korrekturen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Spann, der das Patronat für diese Arbeit übernahm.

Lebenslauf

Ich wurde am 20. Februar 1950 als Sohn des Kaufmanns Carl Eduard Burkhardt und seiner Ehefrau Margarete, geb. Rockinger in Stuttgart geboren.

1956 besuchte ich die erste Klasse Volkschule in Stuttgart. Im April 1960 trat ich in das Württemberg-Gymnasium in Stuttgart ein. 1961 kam ich in die Ludwig-Thoma-Oberrealschule nach Prien am Chiemsee. Im Juni 1970 bestand ich das Abitur im Landschulheim Schloß Ising am Chiemsee.

Von 1971 bis 1975 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Biologie und Chemie. Im Sommersemester 1975 begann ich das Studium der Humanmedizin an derselben Universität, wo ich am 30. Oktober 1980 das Staatsexamen ablegte.